



**BAHIANA**  
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**MINNA FERRARI SCHLEU CARVALHO**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA  
INSULÍNICA EM MULHERES OBESAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SALVADOR  
2017**

**MINNA FERRARI SCHLEU CARVALHO**

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA  
INSULÍNICA EM MULHERES OBESAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana

Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva

**SALVADOR  
2017**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

C331 Carvalho, Minna Ferrari Schleu.  
Deficiência de vitamina D e resistência insulínica em mulheres obesas: / Minna Ferrari Schleu Carvalho. - 2017.  
, 62 f. : il. ; 30 cm.  
Orientadora: Mariade Lourdes Lima.

Mestre em Saúde Humana 2017.  
Inclui bibliografia.

1. Vitamina D. 2. Obesidade. 3. Resistência a insulina. 4. Diabetes mellitus tipo 2.

I. Título.

CDU 616.379-008.64

**MINNA FERRARI SCHLEU CARVALHO**

**"DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM  
MULHERES OBESAS"**

Dissertação apresentada à Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde  
Pública, como requisito parcial para  
a obtenção do Título de Mestre em  
Medicina e Saúde Humana.

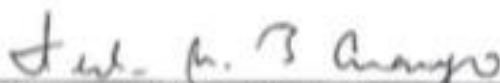
Salvador, 09 de junho de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ana Marice Teixeira Ladeia  
Doutora em Medicina e Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Leila Maria Batista Araújo  
Doutora em Endocrinologia  
Universidade Federal da Bahia, UFBA



---

Prof. Dr. Luis Cláudio Lemos Correia  
Doutor em Medicina e Saúde  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

A Rodolfo, Felipe e Gabriela

## **AGRADECIMENTOS**

A Rodolfo, Lipe e Gabi, por fazerem do viver algo sempre fantástico.

Aos meus pais, Hans Dieter (in memoriam) e Cristina pelo amor incondicional, educação e incentivo sempre!

A Anne, pela presença diária trazendo paz e luz para minha vida.

A Neme, pela criatividade e resolutividade inigualáveis.

A minha orientadora Dra. Uda (Maria de Lourdes Lima), muito mais que mestre e professora, uma amiga. Obrigada por sempre acreditar no meu trabalho.

Aos colegas do PEPE, pelo convívio harmônico e prazeroso. Muito bom produzir conhecimento com vocês!

Aos colegas do mestrado, pelos momentos de aprendizagem e amizade. Muito bom estar com vocês! Agradecimentos especiais a Lorena Souza, Jeová Cordeiro, Marcio Souza, Mara Rissatto, Danilo Rocha e Manuela Lima.

Aos membros da Banca de Qualificação, Dr. Luis Cláudio Correia e Dra. Ana Mayra Andrade de Oliveira, pelas valiosas sugestões e espírito de colaboração crítica.

*“Todo o nosso conhecimento se inicia com sentimentos.”*

Leonardo da Vinci

## RESUMO

Obesidade e, mais recentemente, deficiência de vitamina D tem sido associadas à diminuição da sensibilidade insulínica. A presença de níveis séricos baixos de vitamina D em indivíduos obesos pode representar um fator agravante para o desenvolvimento de resistência insulínica nessa população. **Objetivo:** Avaliar se níveis séricos menores de vitamina D acarretam aumento da resistência insulínica em mulheres obesas. **Desenho do estudo:** transversal analítico **Casuística, material e métodos:** 103 mulheres obesas foram avaliadas quanto aos níveis de 25hidroxivitamina D (25OHD), glicemia de jejum (GJ), HOMA-IR, insulina e hemoglobina glicada (HbA1C). **Resultados:** A amostra apresentou idade média de  $43 \pm 12$  anos, IMC de  $38 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, 25OHD de  $23 \pm 5$  ng/mL e prevalência de 25OHD $\leq$ 20ng/mL de 65%. Mulheres com resistência insulínica (81 pacientes) apresentaram menores níveis de 25(OH)D ( $22 \pm 5$  ng/mL x  $26 \pm 6$  ng/mL,  $p=0,01$ ). Foi encontrada correlação entre 25OHD e HOMA-IR ( $r -0,28$ ,  $p=0,006$ ) e entre 25OHD e insulina ( $r -0,21$ ,  $p=0,027$ ). Mulheres com 25OHD $\leq$ 20ng/mL apresentaram maiores valores de HOMA-IR ( $5,1 \pm 2,2$  x  $4,0 \pm 1,9$ ,  $p=0,02$ ) e de glicemia de jejum ( $116 \pm 47$  mg/dL x  $99 \pm 17$  mg/dL,  $p=0,01$ ). **Conclusão final:** Níveis séricos menores de vitamina D foram associados ao aumento da resistência insulínica em mulheres obesas.

**Palavras chave:** Vitamina D. Obesidade. Resistência à Insulina. Diabetes Mellitus Tipo 2



## ABSTRACT

Obesity and, more recently, vitamin D deficiency have been associated with decreased insulin sensitivity. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level in obese individuals may represent an aggravating factor for the development of insulin resistance in this population. **Objective:** To assess whether lower serum vitamin D levels lead to increased insulin resistance in obese women. **Study design:** cross-sectional analysis **Material and methods:** 103 obese women were evaluated for levels of 25OHD, fasting blood glucose, HOMA-IR, insulin and glycated hemoglobin (HbA1C). **Results:** The sample had a mean age of  $43 \pm 12$  years, BMI of  $38 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>, 25OHD of  $23 \pm 5$  ng/mL and a prevalence of  $25\text{OHD} \leq 20$  ng/mL of 65%. Women with insulin resistance (81 patients) presented lower 25OHD levels ( $22 \pm 5$  ng/mL x  $26 \pm 6$  ng/mL,  $p = 0.01$ ). Correlation was found between 25OHD with HOMA-IR ( $r -0.28$ ,  $p = 0,006$ ) and between 25OHD with insulin ( $r -0.21$ ,  $p = 0,027$ ). Women with  $25\text{OHD} \leq 20$  ng/mL presented higher values of HOMA-IR ( $5,1 \pm 2,2$  x  $4,0 \pm 1,9$ ,  $p = 0,02$ ) and fasting blood glucose ( $116 \pm 47$  mg/dL x  $99 \pm 17$  mg/dL,  $p = 0,01$ ). **Conclusion:** Lower serum vitamin D levels were associated to increased insulin resistance in obese women.

**Key words:** Vitamin D. Obesity. Insulin Resistance. Diabetes Mellitus, Type 2

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1</b> – Fatores que influenciam a produção cutânea de vitamina D.....	19
<b>Figura 1</b> – Metabolismo da vitamina D.....	20
<b>Quadro 2</b> – Indicação de dosagem de 25(OH)D.....	21
<b>Figura 2</b> – Efeitos da 25(OH)D na predisposição ao Diabetes Mellitus tipo 2 .....	28
<b>Gráfico 1</b> – Correlação entre 25(OH)D e HOMA-IR e 25(OH)D e insulina.....	41
<b>Gráfico 2</b> – Comparação do HOMA-IR e dos níveis de glicemia entre os pacientes com e sem deficiência de 25(OH)D.....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Fontes alimentares de vitamina D.....	17
<b>Tabela 2</b> - Doses diárias de 25(OH)D de manutenção recomendadas:.....	23
<b>Tabela 3</b> - Estudos transversais com análise de correlação entre 25(OH)D e resistência insulínica .....	29
<b>Tabela 4</b> - Classificação de peso pelo IMC.....	33
<b>Tabela 5</b> - Referência de ponto de corte da CA, de acordo com IDF .....	33
<b>Tabela 6</b> - Dados clínicos e laboratoriais de 103 pacientes estudadas .....	40
<b>Tabela 7</b> - Correlação das variáveis laboratoriais com 25(OH)D.....	41
<b>Tabela 8</b> - Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais entre as pacientes com e sem deficiência de 25(OH)D.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroxitamina D
25(OH)D	25hidroxivitamina D
7-DHT	7-deidrocolesterol
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Circunferência abdominal
CYP24A1	Enzima integrante da superfamília do citocromo P450 (codificada pelo gene 1 da família 24, subfamília A)
CYP27B1	Enzima integrante da superfamília do citocromo P450 (codificada pelo gene 1 da família 27, subfamília B)
CYP2R1	Enzima integrante da superfamília do citocromo P450 (codificada pelo gene 1 da família 2, subfamília R)
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (ensaio de imunoabsorção enzimática)
FGF-23	<i>Fibroblast growth factor 23</i> (Fator de crescimento do fibroblasto 23)
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i> (Instituto de Métrica e Avaliação para a Saúde)
DBP	<i>Vitamin-D binding protein</i> (Proteína ligadora de vitamina D)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HOMA-β	<i>Homeostasis model assessment of beta-cell function</i> (Modelo de avaliação homeostático da função da célula beta)
HOMA –IR	<i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i> (Modelo de avaliação homeostático da resistência à insulina)

HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta eficiência)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
IOM	<i>Institute of Medicine</i> (Instituto de Medicina)
IRS	<i>Insulin Receptor Substrate</i> (Substrato do receptor de insulina)
JAK 2	<i>Janus kinase 2</i> (Janus Cinase 2)
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program – Third Pannel</i> (Programa Nacional de Educação de Colesterol – Terceiro Painel)
NF-kB	<i>Nuclear factor kappa <math>\beta</math></i> (Fator nuclear kappa B)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> (Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1)
PDK	<i>Phosphoinositide-dependent kinase 1</i> (Cinase dependente do fosfoinosítideo)
PEPE	Projeto para Estudo do Excesso de Peso
PI	Fosfaditilinositol
PKB	<i>Protein Kinase <math>\beta</math></i> (Proteína cinase $\beta$ )
PKC	<i>Protein Kinase C</i> (Proteína cinase C)
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i> (Receptor ativado por proliferador peroxissoma)
PTH	Paratormônio
QUICKI	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i> (Verificação do índice quantitativo de sensibilidade insulínica)
RANK-L	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> (ligante do receptor ativador nuclear)

RI	Resistência insulínica
RNA	<i>Ribonucleic acid</i> (ácido ribonucleico)
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SHC	<i>Scr homologue domain contain</i> (conteúdo do sítio homólogo ao receptor)
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> (Fator de Necrose Tumoral $\alpha$ )
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	Unidades Internacionais
UV	Ultravioleta
VDR	<i>Vitamin D receptor</i> (receptor da vitamina D)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	16
2.1 Objetivo Primário .....	16
2.2 Objetivos Secundários .....	16
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	17
3.1 Vitamina D .....	17
3.2 Resistência insulínica.....	30
3.3 Obesidade.....	32
<b>4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	36
4.1 Desenho Do Estudo .....	36
4.2 População estudada .....	36
4.3 Critérios de inclusão.....	36
4.4 Critérios de exclusão.....	36
4.5 Delineamento do Estudo .....	37
4.6 Hipóteses do Trabalho .....	37
4.7 Cálculo do tamanho amostral .....	38
4.8 Considerações éticas .....	38
4.9 Financiamento .....	38
<b>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	39
<b>6 RESULTADOS</b> .....	40
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	43
<b>8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	46
<b>9 CONCLUSÕES</b> .....	47
<b>10 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS</b> .....	48
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	49
<b>ANEXOS</b> .....	58

## 1 INTRODUÇÃO

A hipovitaminose D, definida como níveis de 25hidroxivitamina D [25(OH)D] menores ou iguais a 30ng/mL, é um problema de saúde pública global <sup>(1)</sup>. Antes limitada a regiões de maiores latitudes, atualmente tem tido elevada prevalência inclusive em países tropicais, como o Brasil <sup>(2)</sup>.

Nos últimos anos diversas ações não ósseas da vitamina D tem sido descritas e receptores de vitamina D foram identificados em diferentes tecidos, levantando a hipótese de que a 25(OH)D influencia a expressão de genes afetando muitos processos fisiológicos, tais como função muscular, homeostase cardiovascular e resposta imune <sup>(3)</sup>.

Estudos in-vitro e em animais demonstram um importante papel da vitamina D na função da célula beta pancreática e na resistência insulínica (RI), sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), na contratilidade cardíaca, tônus vascular, maturação do tecido cardíaco e conteúdo de colágeno cardíaco e um efeito direto na calcificação e proliferação do músculo liso vascular <sup>(4,5,6,7)</sup>. Desta forma, estas pesquisas contribuíram para esclarecer a plausibilidade biológica da associação que vem sendo descrita em alguns estudos observacionais entre níveis séricos baixos de vitamina D e alterações nos sistemas extra ósseos, como aumento de RI e de níveis pressóricos <sup>(8, 9, 10, 11)</sup>. Porém, tal associação não é consensual na literatura e quando se parte para a análise das evidências em humanos esta é enfraquecida pela presença de estudos que não corroboram os achados de associação. Longe de ser uma verdade estabelecida, a associação entre deficiência de vitamina D e aumento da prevalência de doenças cardiometabólicas necessita de maior investigação.

A obesidade, por sua vez, é também uma patologia de elevada prevalência mundialmente e está associada ao aumento da mortalidade global e risco elevado de desenvolvimento de diversos distúrbios, inclusive metabólicos e cardiovasculares <sup>(12)</sup>.

O paciente obeso apresenta um maior risco de desenvolvimento de resistência insulínica <sup>(13)</sup> e a obesidade é considerada como um fator de risco para deficiência de



vitamina D. Indivíduos obesos fazem parte de uma categoria seleta de indicação de dosagem de 25(OH)D, não sendo indicada a triagem populacional, mas apenas para grupos de risco <sup>(1)</sup>. Acredita-se que haja sequestro de 25(OH)D no tecido adiposo, por se tratar de um hormônio esteroide lipofílico, apresentando menores níveis séricos <sup>(14,15)</sup>.

A presença de deficiência de vitamina D em indivíduos cujo excesso de peso já representa um fator de risco para resistência insulínica pode ser um fator agravante para o desenvolvimento desta condição nesta população.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

- Explorar a hipótese de que menores níveis séricos de 25(OH)D predispõem ao aumento da resistência insulínica em mulheres obesas

### **2.2 Objetivos Secundários**

- Determinar a prevalência de hipovitaminose D em mulheres obesas

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Vitamina D

A vitamina D engloba um grupo de moléculas lipossolúveis derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC). Recebem essa denominação tanto o metabólito ativo como todos os seus precursores e os produtos de degradação <sup>(16)</sup>.

Nos seres humanos, a maior parte da vitamina D advém da exposição da pele à luz solar, sendo apenas 10-20% advindos da dieta. As principais fontes alimentares são peixes gordurosos de águas profundas, como salmão e atum (fontes da vitamina D3 ou colecalciferol) e os fungos comestíveis (fontes da vitamina D2 ou ergosterol), que fornecem pequenas quantidades desta vitamina <sup>(17)</sup> – Tabela 1.

**Tabela 1** - Fontes alimentares de vitamina D

Alimento	Quantidade de vitamina D por porção
Salmão selvagem (100g)	~ 600-1000UI vitamina D3
Salmão de criação (100g)	~ 100-250 UI vitamina D3
Sardinha em conserva (100g)	~ 300 UI vitamina D3
Cavala em conserva (100g)	~ 250 UI de vitamina D3
Atum em conserva (100g)	~ 230 UI de vitamina D3
Óleo de fígado de bacalhau (5mL)	~ 400-1.000 UI de vitamina D3
Gema de ovo (1 unidade)	~ 20 UI de vitamina D3
Cogumelos frescos (100g)	~ 100 UI de vitamina D2
Cogumelos secos ao sol (100g)	~ 1.600 UI de vitamina D2

Adaptada de Maeds, et al <sup>(1)</sup>

O termo vitamina caracteriza substâncias essenciais ao organismo e que são adquiridas pela dieta. A vitamina D tem ação hormonal, já que é produzida pelo organismo a partir de precursores simples e tem ação a distância em diversos tecidos, produzindo um efeito com consequências metabólicas múltiplas sendo, portanto, por definição, um hormônio <sup>(18)</sup>.

A vitamina D é produzida nas camadas profundas da derme e da epiderme a partir do 7-DHC ou pró-Vitamina D, presente na camada bilipídica das membranas

celulares. As concentrações de 7-DHC dependem da atividade adequada da enzima 7-deidrocolesterol-redutase, que quando aumentada espolia o 7-DHC, reduzindo assim a produção endógena, situação em que a aquisição alimentar se torna a principal fonte da vitamina D. Para o início da produção endógena, é necessária a ação dos raios ultravioleta B (UVB), entre 290 e 315nm, na derme e epiderme. Vários fatores, listados no quadro 1, influenciam a produção cutânea da vitamina D. O 7-DHC absorve o fóton UVB, havendo uma quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteróide, que é caracterizada por apresentar um dos anéis rompidos. Essa nova substância, a pré-vitamina D<sub>3</sub>, é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a vitamina D<sub>3</sub> (ou colecalciferol), secretada para o espaço extracelular, ganhando a circulação sanguínea. Em situações de exposição prolongada à luz solar, a pré-vitamina D<sub>3</sub> é isomerizada em produtos inertes, o lumisterol e o taquisterol, limitando a produção do metabólito ativo da vitamina D e protegendo de intoxicação <sup>(16, 19)</sup>.

Uma vez na corrente sanguínea, a vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol é carregada pela albumina e pela proteína ligadora de vitamina D, a *vitamin-D binding protein* (DBP). O colecalciferol (advindo da produção endógena ou da dieta), assim como o ergosterol (advindo da dieta), sofrem ação da enzima CYP2R1 no retículo citoplasmático das células hepáticas, sendo convertidos em 25(OH)D ou calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub> e 25(OH)D<sub>2</sub>). Esta enzima faz parte da superfamília do citocromo P450 e também está presente em células testiculares <sup>(24)</sup>.

A 25(OH)D, metabolicamente inativa, reflete as reservas corporais de vitamina D, sendo portando a sua dosagem que define o status de vitamina D de um indivíduo <sup>(1)</sup>. A ativação em 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol) é realizada pela enzima 1 $\alpha$ hidroxilase (CYP27B1), expressa nas células dos túbulos proximais, onde a grande parte do calcitriol é sintetizado <sup>(25)</sup>.

A expressão renal da CYP27B1 é estimulada pelos níveis de paratormônio (PTH) e suprimida pelos níveis de fósforo, fator de crescimento do fibroblasto 23 (FGF-23) e pela proteína Klotho <sup>(26)</sup>.

Outros tecidos também expressam a CYP27B1, como próstata, mama, cólon, células beta pancreáticas, células do sistema imune, paratireóides, placenta, cérebro, células endoteliais e queratinócitos. Nestes tecidos, o calcitriol exerce ações autócrinas e parácrinas independentes dos níveis de PTH, sendo regulado por citocinas e fatores locais, como interferon gama e interleucinas <sup>(26, 27)</sup>.

### Quadro 1 - Fatores que influenciam a produção cutânea da vitamina D

Fatores	Mecanismo
Quantidade de melanina na derme	Competição da melanina pelos raios UVB, reduzindo a disponibilidade desses fótons para fotólise do 7-DHC <sup>(20)</sup>
Latitude	Quanto maior a latitude, maior o percurso da radiação até o solo, sendo o percurso menor na linha do Equador <sup>(21,22)</sup>
Altitude	A radiação UV é mais intensa nas maiores altitudes pela quantidade menor de atmosfera para sua absorção <sup>(22)</sup>
Estações do ano	Modificação da angulação do Sol causando variação na intensidade dos raios UV, maior durante o verão <sup>(23, 21,22)</sup>
Poluição atmosférica	Filtragem da radiação UVB <sup>(22)</sup>
Uso de protetores solares	Impede ativação do 7-DHC pelos raios UVB <sup>(22)</sup>
Envelhecimento da pele	Afinamento da derme e epiderme, com redução da reserva de 7-DHC <sup>(20)</sup> <sup>(22)</sup>
Horário do dia	Radiação UVB mais intensa ao meio dia, quando o sol está em seu ponto mais alto, havendo um menor percurso da radiação até o solo <sup>(22)</sup>
Condições climáticas	Filtragem da radiação UVB pelas nuvens <sup>(22)</sup>
Proporção da superfície corpórea exposta aos raios UVB e duração da exposição	Quanto maior a área e o tempo de exposição aos raios UVB, maior a produção de vitamina D <sup>(20)</sup>

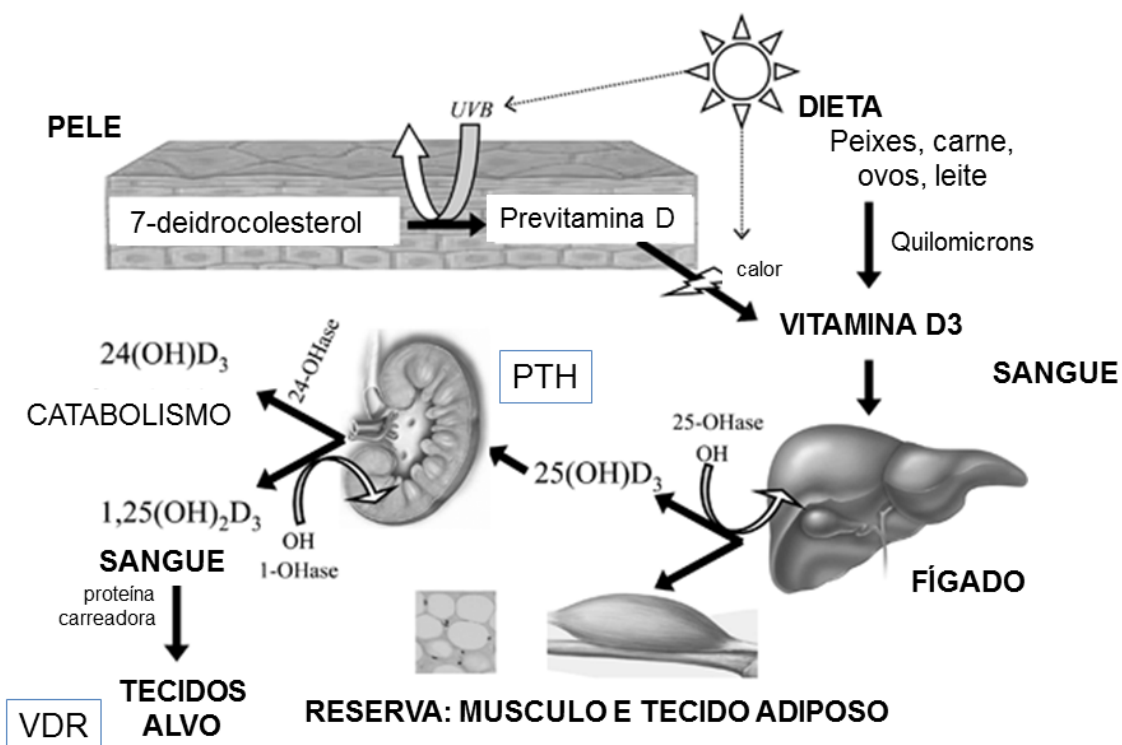
O calcitriol exerce seus efeitos biológicos após ligação ao receptor nuclear, o *vitamin D receptor* (VDR), expresso em quase todas as células humanas, regulando, de forma direta ou indireta, cerca de 3% do genoma humano <sup>(28)</sup>. Após ligação ao VDR, há promoção de ações genômicas e não genômicas, como por exemplo a exocitose de insulina pelas células beta pancreáticas, a rápida absorção de cálcio pelo epitélio duodenal e a migração das células musculares lisas do endotélio <sup>(16)</sup>.

Outras substâncias podem ativar o VDR, porém exigindo concentrações cerca de três vezes maiores que o calcitriol, como é o caso do ácido aracdônico e das gorduras poli-insaturadas <sup>(29)</sup>.

A inativação da 25(OH)D e da 1,25(OH)<sub>2</sub>D é catalisada pela 24-hidroxilase (CYP24A1), enzima mitocondrial integrante do complexo do citocromo P450, presente em maiores quantidades nos rins e intestinos e em menor quantidade em macrófagos, fibroblastos, linfócitos e queratinócitos, com expressão regulada pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D e pelo PTH <sup>(30)</sup>. São descritos cerca de 40 metabólitos da vitamina D. Alguns metabólitos possuem alguma atividade biológica, como a 24,25dihidroxitamina D, essencial ao processo de integridade óssea e reparo de fraturas <sup>(16)</sup>.

O metabolismo da vitamina D é ilustrado na Figura 1.

**Figura 1** - Metabolismo da vitamina D



Adaptada de Palomer, et al <sup>(31)</sup>

São considerados normais valores de 25(OH)D  $\geq 30$ ng/mL. Valores entre 20-30ng/mL são considerados insuficientes e valores  $\leq 20$ ng/mL são considerados deficientes <sup>(32, 1)</sup>. Apesar de haver outros pontos de corte na literatura, esses valores são os mais aceitos. Foi demonstrado que valores de 25(OH)D se relacionam de forma

inversa com os valores de PTH, e que com níveis de 25(OH)D entre 30-40ng/mL, o PTH atinge um platô, justificando o uso desses pontos de corte. Esses valores são adotados pela *Endocrine Society* e pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), porém diferem dos valores do *Institute of Medicine* (IOM), que define como normal valor de 25(OH)D acima de 20ng/mL e do comitê científico de nutrição, que considera como satisfatório um valor de 25(OH)D maior que 10ng/mL <sup>(33,34)</sup>.

A dosagem de 25(OH)D deve ser realizada em indivíduos em risco para deficiência, listados no quadro 2, não sendo aprovada triagem populacional <sup>(1)</sup>. Outras situações, não mencionadas, mas que estejam associadas à limitação à exposição solar, também podem ser incluídas e os pacientes submetidos à dosagem de 25(OH)D <sup>(1)</sup>.

**Quadro 2 - Indicação de dosagem de 25(OH)**

Situações:
Raquitismo
Osteoporose
Osteomalácia
Doença renal crônica
Insuficiência Hepática
Síndromes mal-absortivas: fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica, enterite actínica
Hiperparatireoidismo
Medicações que aumentam catabolismo da vitamina D: glicocorticóides, anticonvulsivantes, anti-retrovirais, antifúngicos, colestiramina
Adultos e crianças afro-americanos e hispânicos
Gestantes e lactantes
Idosos com histórico de quedas
Idosos com histórico de fraturas não traumáticas
Crianças e adultos obesos (IMC≥30kg/m <sup>2</sup> )
Desordens granulomatosas: tuberculose, sarcoidose, histoplasmose, coccidiomicose, beriliose
Alguns linfomas

Fonte: Holick, et al <sup>(32)</sup>

O método padrão ouro para dosagem de 25(OH)D é a cromatografia líquida associada à espectrofotometria. Um substituto mais acessível seria a cromatografia

líquida de alta pressão. Menos dispendiosos e ainda mais acessíveis, e por isso mais utilizados, são os ensaios competitivos manuais, como ELISA, porém com possibilidade de uma maior variabilidade e menor acurácia <sup>(1, 16)</sup>.

Atualmente a hipovitaminose D tem-se apresentado com elevada prevalência mesmo em países tropicais, como é o exemplo do Brasil, fato antes limitado a regiões de maiores latitudes, tornando-se um problema de saúde pública global <sup>(1, 2)</sup>. A maioria dos estudos brasileiros envolve pacientes idosos e mulheres menopausadas, grupos de risco para hipovitaminose D. Níveis de 25(OH)D menores que 20ng/mL foram encontrados em 71% dos idosos institucionalizados avaliados por Saraiva et al, com idade média de 76 anos e valores de 25(OH)D de 14,4±9,2ng/mL <sup>(35)</sup>. Em outro estudo, composto por 1486 mulheres pós menopausa, 66% apresentavam níveis de 25(OH)D<30ng/mL e 12,5% valores inferiores a 20ng/mL <sup>(36)</sup>. Estudo menor, também com mulheres na pós menopausa, com total de 415 participantes, evidenciou prevalência de 82,3% de níveis de 25(OH)D<30ng/mL naquelas sem fratura e prevalência de 93,65% naquelas com histórico de fraturas <sup>(37)</sup>. Bandeira evidenciou que 24% das mulheres pós menopausadas saudáveis analisadas apresentavam deficiência de vitamina D <sup>(38)</sup> e Lips encontrou prevalência de 15% nas 151 mulheres pós menopausadas avaliadas <sup>(39)</sup>. Em quatro estudos conduzidos com pacientes mais jovens, a prevalência de hipovitaminose D também foi elevada. Um estudo com 121 voluntários entre 17-33 anos evidenciou prevalência de 50% para níveis de 25(OH)D inferiores a 28,8ng/mL <sup>(40)</sup>; um outro estudo com 136 adolescentes entre 16-20 anos evidenciou prevalência de 62% para níveis de 25(OH)D≤30ng/mL<sup>(41)</sup>; em 234 adolescentes entre 7-18 anos, Santos evidenciou prevalência de 90,6% para valores<30ng/mL e 63,7% para valores <20ng/mL <sup>(42)</sup>; ainda em adolescentes entre 15-17 anos, Oliveira evidenciou prevalência de 70,6% para níveis≤30ng/mL, sendo os menores níveis naqueles com excesso de peso <sup>(43)</sup>. Um estudo envolvendo obesos, nos Estados Unidos, evidenciou uma prevalência de níveis de 25(OH)D<15ng/mL de 59% nos negros e 18% nos brancos <sup>(44)</sup> e um outro estudo, com mulheres obesas afro-americanas adolescentes, apresentou prevalência de deficiência de 78,4% <sup>(45)</sup>.

A literatura não indica suplementação generalizada de vitamina D para a população, mas apenas para indivíduos sob risco de hipovitaminose D <sup>(32)</sup>. Preferencialmente deve-se utilizar a vitamina D<sub>3</sub>, pois a vitamina D<sub>2</sub> tem uma menor



meia vida, devendo necessariamente ser dada diariamente. Além disso, alguns ensaios dosam apenas a 25(OH)D<sub>3</sub>, não refletindo, portanto, a suplementação com vitamina D<sub>2</sub> <sup>(46)</sup>.

As recomendações de ingestão de vitamina D variam de acordo com idade, sexo e situações como gestação e lactação. A tabela 2 dispõe dos valores defendidos pela SBEM, *Endocrine Society* e IOM <sup>(1, 32, 33)</sup>. Os valores defendidos pelo IOM tem sido criticados por se mostrarem inadequados especialmente em populações de maior risco para hipovitaminose D. Indivíduos obesos (crianças e adultos), em uso de anticonvulsivantes, anti-retrovirais, antifúngicos e glicocorticoides devem receber quantidade duas a três vezes maior que o grupo de idade ao qual pertencem <sup>(32)</sup>.

**Tabela 2** - Doses diárias de 25(OH)D de manutenção recomendadas

Grupos	SBEM (UI)	<i>Endocrine Society</i> (UI)	IOM (UI)
0-12 meses	400-1000	400-1000	400
1-8 anos	600-1000	600-1000	600
9-18 anos	600-1000	600-1000	600
19-70 anos	1500-2000	1500-2000	600
>70 anos	1500-2000	1500-2000	800
Gestantes:			
14-18 anos	600-1000	600-1000	600
>18 anos	1500-2000	1500-2000	600
Lactantes:			
14-18 anos	600-1000	600-1000	600
>18 anos	1500-2000	1500-2000	600

Quando os valores de 25(OH)D são inferiores a 20ng/mL, é indicado tratamento com uma dose de ataque composta por 50.000UI de colecalciferol por semana ou 7.000UI ao dia, durante 6 a 8 semanas. Após esse período, deve-se reavaliar os níveis séricos e se permanecerem inferiores a 20ng/mL um novo ciclo deve ser repetido. A dose de manutenção em seguida deve ser escolhida dentro do intervalo recomendado, podendo ir do valor menor ao maior a depender da cor da pele e grau de exposição à luz solar de cada indivíduo <sup>(32)</sup>.

O risco de toxicidade com as doses citadas é praticamente nulo. Deve-se ter cuidado para uso de doses formuladas, pela possível imprecisão da dose na amostra, e para portadores de doenças com produção anômala de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , como linfomas e algumas doenças granulomatosas. Doses de 10.000 UI ao dia por 5 meses não induziu à intoxicação, manifestada por hipercalcemia e hipercalciúria decorrentes de valores superiores a 90ng/mL <sup>(47)</sup>.

As consequências da deficiência de vitamina D no corpo humano foram inicialmente descritas no século XVII, durante a Revolução Industrial na Europa, quando as crianças apresentaram uma nova doença para a época, posteriormente denominada de raquitismo e apenas associada à falta de exposição adequada à luz solar anos depois <sup>(48)</sup>. Neste período, a população se concentrou na Inglaterra e na região setentrional da Europa, em cidades cujos prédios eram muito próximos uns aos outros, impedindo a passagem de luz para as vielas em que as crianças costumavam brincar. O quadro era agravado pela fuligem e poluição atmosférica, impedindo a passagem da luz <sup>(22)</sup>. No início do século XX ainda não se sabia a causa exata do raquitismo, que vinha se manifestando como deformações esqueléticas e déficit de crescimento em crianças. Neste período havia algumas evidências de que o óleo de fígado de bacalhau tinha impacto na melhora da doença, embora não se soubesse exatamente o porquê. Esta é uma substância rica em vitamina D e este é o motivo pelo qual o que hoje sabemos ser um hormônio inicialmente recebeu o nome de vitamina <sup>(49)</sup>.

Durante muitos anos foi descrita, em lugares diferentes do globo, a maior prevalência desta doença em áreas urbanas e com menor exposição à luz solar, sendo menos prevalente em zonas rurais, mesmo aquelas onde havia preponderância de desnutrição. Durante o século XX, as evidências de que a luz solar poderia ser a solução para o raquitismo foram se somando, levando o governo norte-americano, em 1930, a recomendar a exposição à luz solar de crianças e a produção de lâmpadas ultravioleta (UV) para venda livre <sup>(18)</sup>.

Em meados dos anos 60 essa vitamina foi vista como um hormônio esteróide e no final desta mesma década seu metabólito ativo foi descrito <sup>(50)</sup>. Em 1971, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

foi isolada por Kodicek e Norman e sua estrutura identificada por Michael Holick. No mesmo ano Lawson determinou que a ativação da vitamina era feita nos rins <sup>(51)</sup>.

A deficiência de vitamina D pode ocasionar, como dito, raquitismo em crianças. No adulto, cujas epífises ósseas encontram-se fechadas, o quadro é mais brando, manifestando-se como osteomalácia. Em ambas as situações ocorre uma deficiente mineralização óssea, decorrentes de valores de 25(OH)D muito baixos, variando estes pontos de corte entre 8 e 12ng/mL <sup>(34, 52)</sup>.

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D possui um papel fundamental na manutenção da saúde óssea, promovendo adequadas concentrações de cálcio e fósforo séricos, participando da maturação do colágeno e da matriz celular, estimulando osteoblastos, osteócitos e, de forma indireta, via osteoblastos, estimulando ainda os osteoclastos (via produção do fator estimulador osteoclástico RANK-L). Age sinergicamente com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas. O PTH estimula a formação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D pelo rim e essa reduz a secreção de PTH pelas paratireóides por mecanismos indiretos, como aumento de absorção de cálcio <sup>(53,50,54)</sup>. A 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula o transporte ativo do cálcio do duodeno para o sangue por três mecanismos: um canal de cálcio na luz da membrana celular, proteínas ligadoras de cálcio (calbindina D9k) e uma bomba trocadora de prótons <sup>(54, 55)</sup>. O aumento da absorção intestinal de fósforo promovido pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D ocorre em resposta à diminuição dos níveis séricos deste íon <sup>(54)</sup>.

Durante a história da humanidade, as ações da vitamina D no sistema ósseo foram as primeiras descritas. Atualmente são descritas ações da vitamina D em diversos sistemas orgânicos, estando alguns mecanismos de ação envolvendo essas atividades ainda não totalmente esclarecidos.

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D atua na modulação da autoimunidade promovendo equilíbrio entre as respostas celulares e humorais, havendo indícios de aumento do risco de doenças auto-imunes em situações de baixas concentrações de vitamina D. Participa ainda de várias etapas do ciclo celular e regula genes envolvidos na diferenciação, multiplicação e apoptose celular, portanto, níveis baixos de calcitriol levariam à desregulação deste processo promovendo proliferação celular. Estudos

epidemiológicos demonstraram associação entre baixos níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D e maior prevalência de alguns tipos de cânceres, como mama, colon, reto e próstata <sup>(56)</sup>.

Foi descrito um papel da 1,25(OH)<sub>2</sub>D na fertilidade, ao atuar no controle da foliculogênese e espermatogênese <sup>(24)</sup> e na manutenção de adequada massa e força musculares <sup>(57)</sup>, por ações genômicas e não genômicas, via influxo de cálcio <sup>(16)</sup>.

Encontra-se em evidência o estudo do papel da vitamina D nos distúrbios cardiovasculares e metabólicos.

Estudos in-vitro descrevem um importante papel da vitamina D na função da célula beta pancreática e na resistência à insulina. A deficiência de 25(OH)D diminui a produção pancreática de insulina em modelos animais e a sua administração reestabelece a secreção e promove sobrevivência de células beta por efeito na secreção e ação das citocinas <sup>(58, 59, 60, 61)</sup>. Por ações não genômicas a 1,25(OH)<sub>2</sub>D modula o influxo de cálcio e a reserva deste cátion no citosol, influencia a função das proteínas ligadoras de cálcio (calbindina) e, desta forma, atua estimulando a clivagem da proinsulina em insulina e sua exocitose, ambas ações cálcio-dependentes <sup>(62)</sup>.

A deficiência de vitamina D parece modular as células do sistema imune e a secreção de citocinas, inibindo a atividade da NF-κB, fator de transcrição responsável pela expressão de múltiplas citocinas próinflamatórias e proaterogênicas. A atividade da NF-κB está aumentada na resistência à insulina, DM tipo 2 e aterosclerose <sup>(7)</sup>. Níveis baixos de vitamina D parecem contribuir para diversas condições inflamatórias crônicas, que têm sido relacionadas a piora do controle glicêmico decorrente de apoptose de células beta e aumento de resistência insulínica <sup>(63)</sup>.

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D estimula a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase) exercendo influência sobre a resposta dos tecidos à insulina e estimula a expressão de receptores da insulina <sup>(64)</sup>, sendo importante na adequada sensibilidade insulínica. Promove ainda a expressão do PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) delta, que regula a sensibilidade dos músculos e tecido adiposo aos ácidos graxos <sup>(65)</sup>.

A vitamina D parece regular negativamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, de forma indireta, isto influencia a sensibilidade insulínica. A

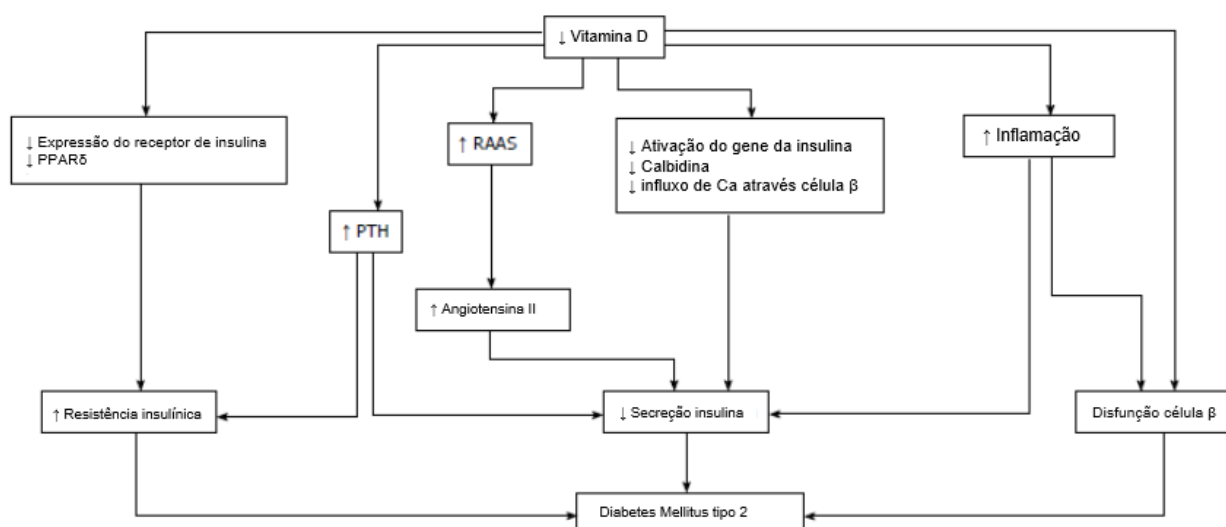
1,25(OH)<sub>2</sub>D inibe o gene que codifica a renina, através do sequestro de um ligador de monofosfato cíclico de adenosina, fator necessário para a transcrição do RNA mensageiro da renina <sup>(6)</sup>. A deficiência de 25(OH)D está associada ao aumento da expressão da renina, e a angiotensina II inibe a ação da insulina no tecido músculo esquelético, contribuindo para resistência insulínica <sup>(66)</sup>.

A elevação do PTH decorrente da hipovitaminose D demonstrou ser, ainda, um fator independente para disfunção de células beta e resistência insulínica em um estudo observacional composto por 494 mulheres <sup>(67)</sup>.

A Figura 2 esquematiza os principais efeitos da hipovitaminose D na predisposição à resistência insulínica e disfunção de células beta pancreáticas.

A associação entre hipovitaminose D e aumento da resistência insulínica, disfunção de células beta pancreáticas e predisposição ao DM tipo 2, que apresenta uma plausibilidade biológica evidenciada nos estudos em animais, ainda não é consensual na literatura após análise dos estudos em humanos, apesar de existirem mais evidências a favor da associação <sup>(68)</sup>.

**Figura 2** - Efeitos da 25(OH)D na predisposição ao Diabetes Mellitus tipo 2



Adaptada de Nakashima, et al <sup>(63)</sup>

Duas coortes com tempo considerável de seguimento evidenciaram uma associação entre níveis menores de 25(OH)D com aumento do risco de DM tipo 2. Uma delas, com 10 anos de seguimento, realizada em não diabéticos, evidenciou que os níveis de 25(OH)D se correlacionaram inversamente com resistência insulínica e risco de hiperglicemia <sup>(69)</sup>. A outra coorte, com duração de 29 anos, incluindo 9841 indivíduos não diabéticos, apontou níveis séricos menores de 25(OH)D como fator de risco para incidência de DM tipo 2 <sup>(70)</sup>.

Por outro lado, o estudo PROMISE (PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation) acompanhou 489 indivíduos não diabéticos por 3 anos e evidenciou que níveis maiores de 25(OH)D foram preditores de melhor função de células beta, sem associação com resistência insulínica <sup>(71)</sup>.

Os estudos anteriores são estudos de seguimento. Estudos transversais, com análise de correlação entre 25(OH)D e resistência insulínica estão listados na tabela 3. Foram selecionados aqueles que se aproximaram da população alvo deste estudo, focando-se, portanto, em mulheres e indivíduos com sobrepeso e obesidade.

**Tabela 3** - Estudos transversais com análise de correlação entre 25(OH)D e resistência insulínica

AUTOR	População	N	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Correlação com resistência insulínica
Abdelkarem, et al <sup>(72)</sup>	Mulheres com sobrepeso e obesidade	147	20,7±0,17	29,3±1,05	Presente r=-0,365, p=0,002
Sorkin, et al <sup>(73)</sup>	Mulheres com sobrepeso e obesidade	239	59,7 [54-64]	33 [29,3-35,8]	Presente r= -0,42, p=0,004
Ashraf et al <sup>(45)</sup>	Mulheres obesas	51	14±2	43,3±9,9	Ausente

ter Horst et al <sup>(74)</sup>	Mulheres obesas mórbidas	37	43 ±10	44±6	Ausente
Grineva et al <sup>(75)</sup>	Mulheres com peso variável	320	46,1±4,5	30,2±6,1	Presente r=-0,28, p<0,01
Bilge et al <sup>(76)</sup>	Indivíduos com peso variável	105 (74 mulheres, sendo 51 com excesso de peso)	32,8±12,1 (eutróficos) 41,4±11,6 (excesso de peso)	23,9±2,4 (eutróficos) 35,4±5,0 (excesso de peso)	Presente r=-0,316, p=0,0001
Morisset et al <sup>(77)</sup>	Mulheres pós menopausa com peso variável	112	57	28,6	Presente β 0,27 p=0,04
Olson et al <sup>(78)</sup>	Crianças obesas	411	11,7±2,6	Percentil 99,2 (98,6-99,6)	Presente r=-0,19, p=0,001
Wright et al <sup>(79)</sup>	Indivíduos com sobrepeso e obesidade	336 (213 mulheres)	48,3±7,7	30,4 2,8	Ausente
Vilarrasa et al <sup>(80)</sup>	Indivíduos obesos mórbidos	44	44,6±10	48.2 ± 8.1	Ausente
Agarwal et al <sup>(81)</sup>	Mulheres pós menopausa com peso variável	71	56,3±7,6	27,7±5,3	Ausente
Chacko et al <sup>(82)</sup>	Mulheres pós menopausa com peso variável	292	63,3±7,5	28,7±5,6	Ausente
Alvarez et al <sup>(83)</sup>	Mulheres com peso variável	50	38,2±13,1	26,4±4,7	Ausente

Importante citar ainda um estudo brasileiro transversal, envolvendo 73 mulheres, com idade 32,1±1,1 anos e IMC 25,86±0,67 kg/m<sup>2</sup> que evidenciou valores de HOMA-IR mais elevados nas mulheres com deficiência de 25(OH)D (6,43±0,73

versus  $4,42 \pm 0,25$ ,  $p=0,04$ ), não realizando na sua metodologia análise de correlação entre 25(OH)D e HOMA-IR <sup>(84)</sup>.

A associação entre níveis séricos mais baixos de 25(OH)D e aumento da resistência insulínica tem plausibilidade biológica porém não é considerada como uma verdade na literatura, ainda sendo tema controverso.

### 3.2 Resistência insulínica

Caracteriza-se pela dificuldade da insulina em promover seus processos fisiológicos nos adipócitos, miócitos e hepatócitos. Além de alterações do metabolismo intermediário, associa-se a disfunção endotelial, tratando-se portanto de uma condição de possíveis consequências sistêmicas <sup>(85)</sup>.

O início da ação da insulina se dá após sua ligação ao receptor, uma glicoproteína heterotetramérica constituída por 2 sub-unidades  $\alpha$  e duas subunidades  $\beta$ , unidas por ligações dissulfeto. O sítio de ligação da insulina encontra-se na subunidade alfa, extracelular, enquanto a sub-unidade  $\beta$  é uma proteína transmembrana responsável pela transmissão do sinal e possui atividade tirosina quinase <sup>(86)</sup>.

A ligação da insulina ao receptor promove sua autofosforilação, aumentando a sua capacidade de fosforilar substratos proteicos intracelulares, como os substratos do receptor de insulina (IRS1 e IRS2 – *Insulin Receptor Substrate*), conteúdo do sítio homólogo ao receptor (SHC - *Src homologue domain contain*) e Janus Cinase 2 (JAK 2 - *Janus kinase 2*) <sup>(87)</sup>. A fosforilação de seus substratos dá início a uma série de eventos incluindo a cascata de reações de fosforilação e defosforilação que regula os seus efeitos metabólicos e de crescimento <sup>(86)</sup>.

A molécula do IRS-1, quando fosforilada em tirosina, ativa a enzima PI 3-quinase, responsável por catalisar a fosforilação do fosfatidilinositol (PI), do fosfatidilinositol-4-fosfato e do fosfatidilinositol-4,5-difosfato e regular a cinase dependente do fosfoinosítideo (PDK - *Phosphoinositide-dependent kinase 1*), que ativa outros substratos citoplasmáticos como a proteína cinase beta (PKB – *Protein Kinase  $\beta$*  ou



AKT) e proteína cinase C (PKC - *Protein Kinase C*), que ao serem fosforiladas participam da cascata de eventos intracelulares, que culminarão com o transporte do GLUT 4 (*Glucose transporter 4*) até a membrana celular. O transporte do GLUT-4 permite a captação de glicose e posterior síntese do glicogênio, síntese proteica e ativação de diversos sistemas enzimáticos <sup>(88)</sup>.

A RI parece estar associada a alterações nas primeiras etapas da ação insulínica após a ligação do hormônio ao seu receptor <sup>(86)</sup>.

Na RI ocorre acúmulo de ácidos graxos livres e glicerol em virtude da redução da supressão da glicólise, redução da síntese de glicogênio hepático, dificuldade na supressão da produção hepática de glicose em resposta à insulina, redução da utilização da glicose pela via glicolítica e redução da formação de glicogênio muscular <sup>(89)</sup>.

RI associa-se a defeitos genéticos, sedentarismo e obesidade. Indivíduos obesos com RI apresentam menor expressão do IRS1 muscular, menor atividade da PI3 cinase e maior dificuldade na translocação intracelular do GLUT-4. O tecido adiposo produz ácidos graxos livres, TNF  $\alpha$  (*Tumor necrosis factor  $\alpha$*  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), comprometendo a sinalização da insulina após ligação ao receptor <sup>(85, 13)</sup>.

Nos últimos anos, evidências sugerem que a deficiência de vitamina D também esteja associada ao aumento da RI <sup>(69, 84)</sup>.

O padrão ouro para avaliação da RI é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. Porém, em virtude de seu custo e complexidade, é pouco utilizado na prática clínica. O HOMA (*Homeostasis Model Assessment* – Avaliação do modelo homeostático) é um modelo matemático utilizado no intuito de avaliar a resistência insulínica e a secreção de insulina mais acessível, prático e que apresenta uma boa correlação com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico ( $r=0,82$ ) <sup>(90)</sup>. São disponíveis dois índices: HOMA-IR, que reflete a resistência insulínica, e o HOMA- $\beta$ , que reflete a função das células  $\beta$ . As equações utilizadas seguem abaixo:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \div 22,5]$$

$$\text{HOMA } \beta = [20 \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \div (\text{Glicemia } (\text{mMol}) - 3,5)]$$

A secreção normal de insulina é representada por um HOMA- $\beta$  de 100%. Quanto à referência do HOMA-IR, não há um valor predeterminado. Um estudo brasileiro realizado em 2006 encontrou o ponto de corte 2,71 <sup>(91)</sup>, comparável ao ponto de corte de 2,77 encontrado em estudo prévio realizado em 1998 <sup>(92)</sup>.

Menos práticos e por isso menos utilizados, o teste de tolerância à insulina (ITT - *Insulin Tolerance Test*) e o QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) também são possíveis em determinar a resistência insulínica.

### 3.3 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica com prevalência crescente mundialmente e que está associada ao aumento da mortalidade global e risco elevado de desenvolvimento de DM tipo 2, dislipidemia, apnéia do sono, doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença da vesícula biliar, desordens musculoesqueléticas, câncer e desordens psicossociais <sup>(12)</sup>.

A proporção mundial de adultos com IMC acima de 25kg/m<sup>2</sup> aumentou de 28,8% em 1980 para 36,9% em 2013 nos homens, e nas mulheres de 29,8% para 38%. O aumento foi documentado tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. A prevalência também aumentou entre crianças e adolescentes, atingindo 23,8% dos garotos e 22,6% das garotas nos países desenvolvidos em 2013. Nos países em desenvolvimento a prevalência de crianças e adolescentes com excesso de peso passou de 8,1% para 12,9% nos meninos e de 8,4% para 13,4% nas meninas <sup>(93)</sup>. O aumento da prevalência da obesidade globalmente está associado às mudanças dietéticas e dos hábitos de vida nos últimos anos, com maior ingestão de gordura e maior taxa de sedentarismo.

A obesidade é definida pela organização mundial de saúde (OMS) como IMC maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup> <sup>(94)</sup>. Quanto maior o IMC, maior o risco de comorbidades associadas <sup>(95)</sup>, conforme evidenciado na tabela 4.

O IMC é muito utilizado na prática para avaliação de pacientes obesos, mas possui limitações por não se correlacionar totalmente com a gordura corporal <sup>(97)</sup>. O IMC não consegue distinguir massa gordurosa de massa magra (pode subestimar a gordura em indivíduos idosos, com perda de massa magra, e superestimar em indivíduos musculosos) e não reflete, necessariamente, a distribuição da gordura corporal. É conhecido que a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a doença cardiovascular, independentemente da gordura corporal total <sup>(98)</sup>. Nessa situação, indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa visceral. A combinação de IMC com medidas da distribuição de gordura, como circunferência abdominal (CA), pode ajudar a resolver algumas limitações do uso do IMC isolado <sup>(96)</sup>.

**Tabela 4** - Classificação de peso pelo IMC

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risco de comorbidades
Baixo peso	<18,5	Normal ou aumentado
Peso normal	18,5-24,9	Normal
Sobrepeso ou Pré-obeso	25,0-29,9	Pouco elevado
Obeso I	30,0-34,9	Elevado
Obeso II	35,0-39,9	Muito elevado
Obeso III	≥40	Muitíssimo elevado

ABESO <sup>(96)</sup>

A OMS estabelece como ponto corte para risco cardiovascular aumentado medida da CA ≥94cm nos homens e ≥80cm nas mulheres caucasianas <sup>(94)</sup>. De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATPIII), os pontos de corte são ≥102cm para homens e ≥ 88cm para mulheres <sup>(99)</sup>. Em virtude de pontos de corte diferentes refletindo aumento de risco cardiovascular em etnias diferentes, a International Diabetes Federation (IDF) propôs um novo ponto de corte, conforme consta na tabela 5.

Estudo realizado por Barbosa et al, em Salvador, com 1439 adultos, encontrou ponto de corte para mulheres ≥84 cm e para homens ≥88cm, valores que se aproximam dos definidos pela IDF para a América do Sul <sup>(101)</sup>. Entretanto, no Brasil, utilizam-se em alguns estudos os pontos de corte definidos pela OMS, por ser também um bom preditor de risco para doenças metabólicas.

A medida da CA, segundo a OMS, é realizada no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca. Já a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica recomenda medir a CA no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca <sup>(102)</sup>.

**Tabela 5** - Referência de ponto de corte da CA, de acordo com IDF

Grupo étnico	Sexo	Circunferência da cintura (cm)
Europeus	Homem	≥94
	Mulher	≥80
Sul-Asiáticos	Homem	≥90
	Mulher	≥80
Chineses	Homem	≥80
	Mulher	≥90
Japoneses	Homem	≥85
	Mulher	≥90
Centro e sul-americanos	Usar medidas sul-asiáticas até que estejam disponíveis referências específicas	
Africanos sub-saarianos	Usar medidas sul-asiáticas até que estejam disponíveis referências específicas	

Alberti, et al <sup>(100)</sup>

A obesidade é hoje um problema de saúde pública, requerendo estratégias governamentais para promoção de saúde e manutenção do peso adequado.

O risco aumentado de DM associado à obesidade deve-se ao aumento da resistência insulínica. A obesidade confere um processo inflamatório crônico, com produção pelos adipócitos de maiores quantidades de TNF  $\alpha$  e IL-6, leptina, resistina e inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), que antagonizam a ação da insulina, dentre outros mecanismos <sup>(103)</sup>.

Como descrito, obesos estão sob maior risco de apresentar níveis séricos inadequadamente baixos de 25(OH)D. É relatada uma relação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o índice de massa corpórea (IMC). Cada aumento de 1kg/m<sup>2</sup> no IMC foi associado à queda de 1,15% nos níveis de 25(OH)D <sup>(14)</sup>. A reposição da

vitamina D nesses indivíduos requer uma dose cerca de três vezes maior do que a recomendada para indivíduos com peso normal <sup>(104, 32)</sup>.

Em indivíduos obesos, que intrinsecamente apresentam risco aumentado de desenvolvimento de resistência insulínica <sup>(13)</sup>, a presença de níveis séricos menores de 25(OH)D pode ser um agravante para a situação.

## **4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho Do Estudo**

Estudo transversal analítico

### **4.2 População estudada**

Participaram do estudo 103 pacientes com diagnóstico de obesidade, acompanhadas no Ambulatório de Obesidade do Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC). Este ambulatório faz parte do Projeto para Estudo do Excesso de Peso (PEPE), que conta com equipe multidisciplinar composta por endocrinologistas, psicólogos, enfermeiros, nutricionistas, odontólogos e farmacêutico, com alunos de graduação das áreas de medicina, psicologia, enfermagem, odontologia, biomedicina e educação física. O atendimento é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e funciona como centro de referência para atendimento de pacientes com obesidade dentro da instituição.

Localizado na cidade tropical de Salvador, latitude  $-12^{\circ} 58' 16''$ , o ambulatório de Obesidade teve início em 2009 e na admissão das pacientes elas foram convidadas para o estudo, de forma consecutiva. Foram realizadas coletas entre 2009 e 2013.

### **4.3 Critérios de inclusão**

Mulheres com  $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ , com mais de 18 anos de idade

### **4.4 Critérios de exclusão**

Pacientes recebendo suplementação de cálcio e vitamina D atual e nos últimos 3 meses, uso de corticoide, anticonvulsivante e antifúngico atual e nos últimos 3 meses, insuficiência renal crônica e gestação.

#### 4.5 Delineamento do Estudo

As pacientes que aceitaram participar do estudo foram submetidas a entrevista com preenchimento de questionário incluindo idade, etnia (auto referida), doenças associadas, medicamentos em uso e histórico de tabagismo.

As medidas antropométricas obtidas foram: peso, altura, IMC (dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros) e CA (medida em expiração leve no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela) e foram realizadas sempre pela mesma enfermeira do ambulatório. Obesidade foi definida de acordo com a Organização Mundial de Saúde <sup>(94)</sup>.

Após jejum de 12 horas, foi coletada amostra de sangue para dosagem dos exames laboratoriais. A avaliação laboratorial incluiu glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1C - HPLC), insulina em jejum (eletroquimioluminescência) com cálculo do HOMA-IR, creatinina, ureia, cálcio sérico, albumina e 25(OH)D (ELISA). A dosagem de 25(OH)D foi realizada por um único laboratório, sendo os custos patrocinados pela pesquisa, em todas as pacientes. As demais dosagens foram realizadas pelo SUS na mesma instituição em que se encontra o Ambulatório de Obesidade.

Foram considerados normais níveis de 25(OH)D maiores ou iguais a 30ng/mL, deficientes valores menores ou iguais a 20ng/mL e insuficientes valores entre 20 e 30ng/mL <sup>(32)</sup>.

Foi considerado resistência insulínica a presença de valor de HOMA-IR maior que 2,7 <sup>(91)</sup>.

#### 4.6 Hipóteses do Trabalho

H0: Níveis menores de 25(OH)D não influenciam a resistência insulínica em mulheres obesas

H1: Níveis menores de 25(OH)D predisõem ao aumento da resistência insulínica em mulheres obesas

#### **4.7 Cálculo do tamanho amostral**

O tamanho amostral foi calculado com base na correlação entre a 25(OH)D e o HOMA-IR de 0,3, com poder de 85% e alfa de 5%, sendo necessários 97 pacientes. Considerando a possibilidade de perdas, recrutamos 103 pacientes.

#### **4.8 Considerações éticas**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, sob o número do parecer 410.493 (anexo II). Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Resolução 466/12 – Conselho Nacional de Saúde) (anexo III).

Os riscos a que os pacientes foram expostos são intrínsecos aos de uma coleta de sangue venoso. Pode ocorrer formação de hematoma local, punção arterial e reflexo vagal. Para evitar os riscos dispomos de profissionais experientes na coleta de sangue e asseguramos o procedimento com o paciente na posição sentada, confortável. Caso ocorresse a formação de hematomas realizamos compressão do local com posicionamento dobrado do braço e orientação ao paciente após a coleta.

Os resultados de exames laboratoriais considerados como alterados foram sinalizados para as pacientes, estas foram orientadas e foi instituído terapêutica direcionada.

#### **4.9 Financiamento**

O projeto foi financiado pela FAPESB (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia).



## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas em proporções e as variáveis numéricas em média (desvio padrão). A distribuição das variáveis foi definida a partir da análise dos testes de Kolmogorov-Smirnoff e Shapiro-Wilk e da análise do histograma, sendo todas as variáveis estudadas consideradas como de distribuição normal.

A correlação da 25(OH)D com as variáveis laboratoriais foi realizada através do teste de correlação de Pearson.

Na comparação das variáveis contínuas entre as pacientes com e sem deficiência de 25(OH)D e na comparação da média de 25(OH)D entre pacientes diabéticas e não diabéticas foi utilizado teste T de amostras independentes.

## 6 RESULTADOS

A amostra foi composta por 103 pacientes, com idade média de 43 ( $\pm 12$ ) anos, peso de 97 ( $\pm 18$ ) kg e IMC 38 ( $\pm 5,5$ ) kg/m<sup>2</sup>. A maioria das pacientes eram pardas ou negras, hipertensas, obesas II e portadoras de resistência insulínica (tabela 6).

**Tabela 6** - Dados clínicos e laboratoriais de 103 pacientes estudadas

	Proporções (n) ou média (DP)
Idade (anos)	43 $\pm$ 12
Peso (kg)	97 $\pm$ 18
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	38 $\pm$ 5,5
25(OH)D (ng/mL)	23 $\pm$ 5
Glicemia (mg/dL)	104 $\pm$ 30
HbA1C (%)	6,1 $\pm$ 0,96
Insulina (mUI/mL)	17 $\pm$ 8
HOMA-IR	4,3 $\pm$ 2,0
CA (cm)	110 $\pm$ 12
Graus de obesidade	
I	31,1 (32)
II	38,8 (40)
III	30,1 (31)
Cor da pele	
Branco	11,6 (12)
Pardo	42,7 (44)
Negro	45,7 (47)
HAS	57,3 (59)
DM	21,4 (22)
Resistência insulínica	(78,7) (81)
Tabagismo	1,9 (2)
Status de Vitamina D	
Suficiente	8,7 (9)
Insuficiente	26,3 (27)
Deficiente	65 (67)

A média de 25(OH)D das pacientes foi de 23 ( $\pm 5$ ) ng/mL, com 8,7% das pacientes com níveis suficientes, 26,3% com níveis insuficientes e 65% com níveis deficientes. Portanto, 91,3% das pacientes apresentavam hipovitaminose D.

A média de 25(OH)D entre as pacientes diabéticas e não diabéticas não apresentou diferença estatisticamente significativa ( $22\pm 6$  ng/mL x  $23\pm 5$  ng/mL, respectivamente,  $p=0,2$ ).

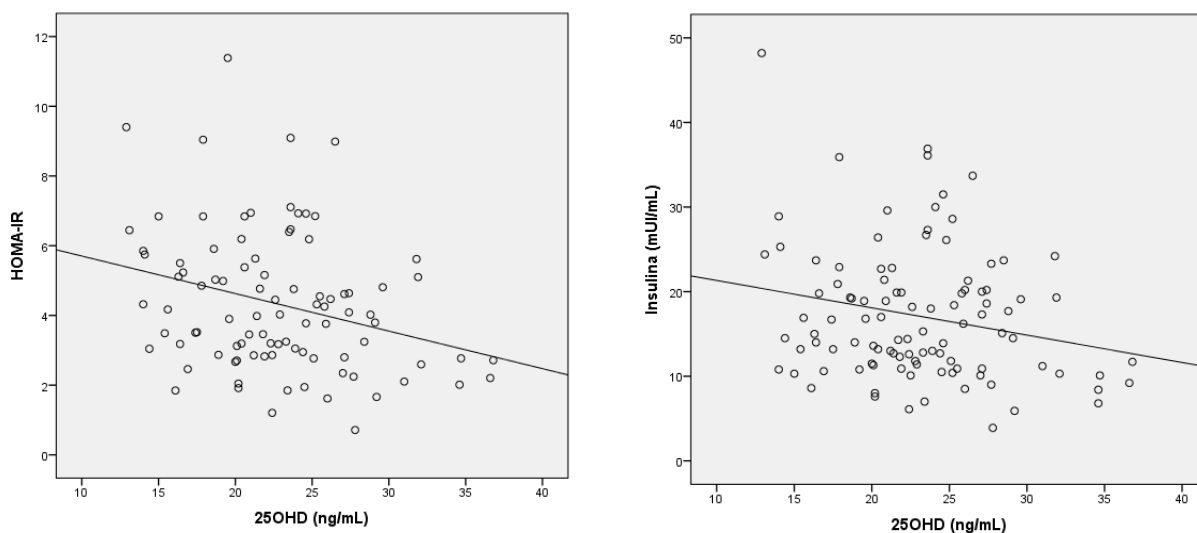
As pacientes com resistência insulínica apresentaram menores níveis de 25(OH)D ( $22\pm 5$  ng/mL x  $26\pm 6$  ng/mL,  $p=0,01$ ). Foi encontrada correlação negativa da 25(OH)D com o HOMA-IR e com os níveis de insulina (tabela 7 e gráfico 1).

**Tabela 7** - Correlação das variáveis laboratoriais com 25(OH)D

Variável	r	Valor de p
Glicemia (mg/dL)	-0,19	0,06
HbA1C (%)	0,046	0,6
Insulina (mUI/mL)	-0,21	0,027
HOMA-IR	-0,28	0,006

*Correlação de Pearson*

**Gráfico 1** - Correlação entre 25(OH)D e HOMA-IR e 25(OH)D e insulina



A correlação entre a 25(OH)D e o HOMA-IR foi mantida após ajuste para o IMC ( $r=-0,28$  e  $p=0,007$ ).

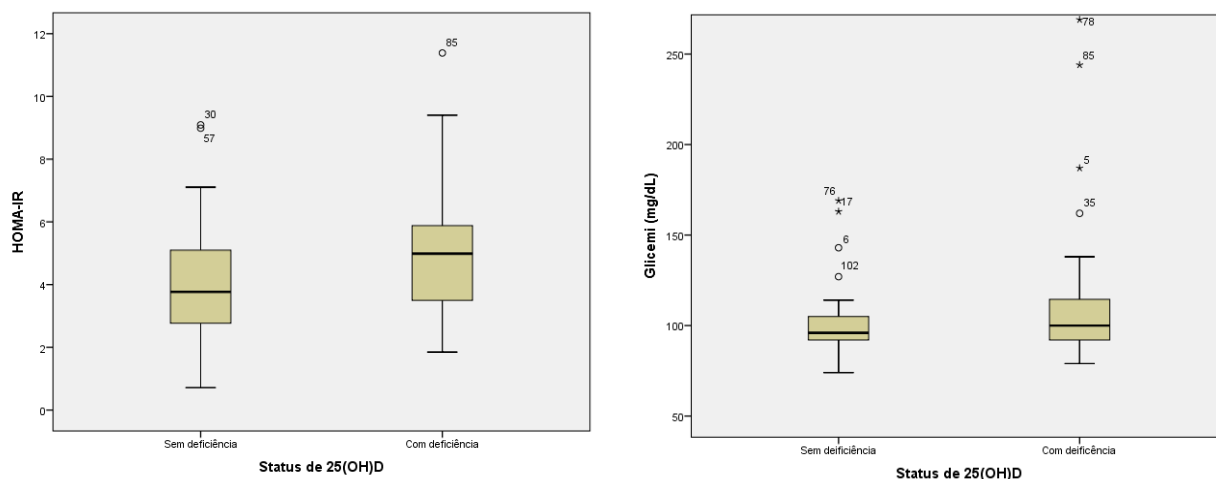
Os níveis de glicemia e HOMA-IR foram maiores nos indivíduos com deficiência de vitamina D, de forma estatisticamente significativa (tabela 8 e gráfico 2).

**Tabela 8** - Comparação das variáveis clínicas e laboratoriais entre as pacientes com e sem deficiência de 25(OH)D

Variável	Deficiência (n=67)	Sem deficiência (n=36)	Valor de p
Glicemia (mg/dL)	116±47	99±17	0,01
HbA1C (%)	6,1±1,2	6,0±0,8	0,07
Insulina (mUI/mL)	18,7±9	16±7	0,2
HOMA-IR	5,1±2,2	4,0±1,9	0,02
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	37±5	38±5	0,25
CA (cm)	111±11	109±13	0,46
Idade (anos)	42±12	43±11	0,8

*Teste T de amostras independentes*

**Gráfico 2** - Comparação do HOMA-IR e dos níveis de glicemia entre os pacientes com e sem deficiência de 25(OH)D



Feito análise excluindo os 4 pacientes *outliers*, sendo mantida a correlação estatisticamente significativa com o HOMA-IR ( $r = -0,25$ ,  $p = 0,01$ ). A correlação com a insulina não manteve significância estatística nesta segunda análise ( $r = -0,16$ ,  $p = 0,12$ ).

## 7 DISCUSSÃO

Foi encontrada uma elevada prevalência de hipovitaminose D na amostra, superior à média encontrada em populações eutróficas, apesar de vivenciarmos um aumento global da prevalência de hipovitaminose D <sup>(38, 39, 40)</sup>.

A elevada prevalência de hipovitaminose D é multifatorial. Decorre em parte dos hábitos de vida atuais, no qual se passa pouco tempo ao ar livre, e a questões educacionais. Após campanhas públicas nos últimos 40 anos, motivadas para redução de taxa de câncer de pele, em que houve maciça divulgação para se evitar a exposição à luz solar e fazer uso de protetores solares, a população mundial tem se exposto menos ao sol <sup>(11, 105)</sup>. Tornou-se um hábito cultivado desde a infância nessa nova geração. A maior parte das mulheres da amostra é de adultas jovens, e traz em sua educação cultural a importância de se evitar a exposição direta ao sol.

A taxa de prevalência maior nesta população decorre provavelmente de se tratar de pacientes obesas com uma maioria pertencente à raça negra ou parda. A obesidade é fator de risco para hipovitaminose D, situação em que os níveis séricos desta vitamina são inferiores à população em geral. A quantidade de melanina na pele interfere na ativação da vitamina D. Quanto mais melanina, mais tempo necessário de exposição solar para produção de vitamina D <sup>(105)</sup>. População obesa negra tem maior risco de hipovitaminose D quando comparada a de obesos não negros <sup>(44)</sup>.

A amostra deste estudo é composta apenas por mulheres refletindo a população do ambulatório. Estudo conduzido pelo Instituto de Métrica e Avaliação para a Saúde (IHME) da Universidade de Washington, em 2014, evidenciou que a porcentagem de obesidade e sobrepeso entre os adultos, em 2013, era de 37% nos homens e de 38% nas mulheres, valores muito próximos <sup>(93)</sup>. Dentre as possíveis explicações para justificar a amostra composta apenas pelo sexo feminino está o fato de que há uma tendência maior de as mulheres procurarem os serviços médicos do que os homens. A menor busca por serviços de saúde por parte dos homens pode ter várias explicações: fatores culturais os quais podem influenciar na ausência do autocuidado, o medo da descoberta de uma doença grave, a ameaça do seu papel de

provedor da família, a ausência de campanhas de saúde pública voltadas a esse segmento e até mesmo vergonha de exposição do corpo <sup>(106)</sup>.

A presença de menores níveis de 25(OH)D predispõe ao aumento da resistência insulínica nas mulheres obesas estudadas. A correlação negativa entre 25(OH)D e o HOMA-IR foi mantida inclusive quando excluídos os pacientes com valores extremos, o que fortalece a associação. Este achado tem plausibilidade biológica e é corroborado na literatura por outros autores em população similar de obesos <sup>(72, 73)</sup>. Em virtude de se tratar de uma variável biológica, influenciada por condições diversas, é esperado uma taxa de correlação como a encontrada, apontando a vitamina D como um dos fatores influentes no valor do HOMA-IR.

A vitamina D participa da expressão dos receptores de insulina e na resposta tecidual a este hormônio <sup>(64) (65)</sup>. Níveis séricos baixos de 25(OH)D comprometem a ação insulínica conferindo uma condição de RI <sup>(63)</sup>. Sorkin e Abdelkarem analisaram mulheres obesas encontrando correlação negativa entre os níveis de 25(OH)D e HOMA-IR, podendo-se extrapolar com esse achado a importância da vitamina D no perfil metabólico dessas mulheres <sup>(73, 72)</sup>.

Ferreira conduziu um estudo brasileiro com mulheres obesas encontrando maiores níveis de HOMA-IR naquelas com menores níveis séricos de 25(OH)D <sup>(84)</sup>. Outros dois autores, que também avaliaram mulheres obesas, não encontraram correlação entre 25(OH)D e HOMA-IR, possivelmente por apresentarem menor tamanho amostral <sup>(74, 45)</sup>.

A totalidade da amostra estudada é obesa e esta é uma condição reconhecidamente associada à diminuição da sensibilidade insulínica <sup>(85, 13)</sup>. Trata-se de indivíduos com risco aumentado para desenvolvimento de DM tendo como base fisiopatológica para esta doença o aumento da RI <sup>(103)</sup>. O principal fator de risco para o DM é o aumento da circunferência abdominal, habitualmente associada ao excesso de peso.

A obesidade também está associada a menores níveis séricos de 25(OH)D por sequestro desta vitamina no tecido adiposo<sup>(15)</sup>.

A coexistência de obesidade e deficiência de vitamina D apresenta-se como uma condição sinérgica para o desenvolvimento de RI, conferindo num maior risco individual para desenvolvimento de distúrbios do metabolismo intermediário com consequências sistêmicas.

A maior parte dos estudos intervencionistas não encontraram impacto na reposição de vitamina D nos distúrbios metabólicos em geral <sup>(107, 108)</sup>. Um ensaio clínico randomizado especificamente realizado com reposição de vitamina D 25mcg ou placebo por 12 semanas em 77 mulheres obesas não demonstrou impacto no HOMA-IR <sup>(109)</sup>. Um exemplo de estudo intervencionista cuja reposição de vitamina D causou redução no HOMA-IR foi realizado com 120 indivíduos distribuídos para uso de placebo ou 1000ui vitamina D ao dia por 3 meses, porém é uma exceção aos demais resultados encontrados <sup>(110)</sup>.

A princípio pode-se ter a impressão da ausência de causalidade porém após análise mais cuidadosa pondera-se que o tempo de reposição e de acompanhamento com manutenção de níveis séricos adequados de 25(OH)D pode não ser suficiente para impactar sobre essas condições.

Este estudo corrobora a importância da dosagem de 25(OH)D em mulheres obesas assim como o tratamento para normalização dos níveis séricos e aponta para um mecanismo além da obesidade para o desenvolvimento de RI nestes indivíduos que são níveis inadequadamente baixos de 25(OH)D.

## **8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Como limitações deste estudo, pode-se citar: ausência de dados sobre o inquérito alimentar e ter sido restrita a um único centro de referência.



## **9 CONCLUSÕES**

Esta análise transversal sugere a possibilidade de que deficiência de vitamina D seja um fator predisponente de resistência insulínica em mulheres obesas.

A prevalência de hipovitaminose D em mulheres obesas foi elevada e apresentou-se superior à média encontrada na população eutrófica.

## **10 PERSPECTIVAS DE ESTUDOS**

Análise de reposição de vitamina D em mulheres obesas avaliando-se o impacto na RI com manutenção de níveis séricos adequados de 25(OH)D por tempo prolongado.

## REFERÊNCIAS

1. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):411–33.
2. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* [Internet]. 2009 Nov 19 [cited 2017 Jan 2];20(11):1807–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543765>
3. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471–8.
4. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004;25(4):820–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15113720>
5. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2004 May [cited 2017 Jan 2];89–90(1–5):387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225806>
6. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* [Internet]. 2009;338(1):40–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2851242&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
7. Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2010 Apr [cited 2017 Jan 2];17(2):113–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150805>
8. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(4):345–53.
9. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. Vol. 51, *Preventive Medicine*. 2010. p. 228–33.
10. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794–802.
11. Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal Benefits of Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662817>
12. Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J* [Internet]. 2014;26(1):20–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062780&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>

13. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(2):81–7.
14. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2).
15. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–3.
16. Castro LCG De. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):566–75.
17. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2017 Jan 2];66(10 Suppl 2):S182–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844847>
18. Holick MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. In: *Vitamin D* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2017 Jan 2]. p. 3–33. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9_1)
19. Holick M, MacLaughlin J, Doppelt S. Regulation of Cutaneous Previtamin D3 Photosynthesis in Man: Skin Pigment Is Not an Essential Regulator. *Science* (80- ). 1981;211(4482):590–3.
20. Need AG, Morris H a, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1993;58(6):882–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8249872>
21. WEBB AR, KLINE L, HOLICK MF. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D: exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1988 Aug [cited 2016 Dec 6];67(2):373–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2839537>
22. Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. In: *Vitamin D* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2017 Jan 2]. p. 35–60. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9_2)
23. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 2002;30(5):771–7.
24. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Hum Reprod* [Internet]. 2010;25(5):1303–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172873>
25. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Jan 2];88(2):491S–499S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689389>
26. Wöhrle S, Bonny O, Beluch N, Gaulis S, Stamm C, Scheibler M, et al. FGF receptors control vitamin D and phosphate homeostasis by mediating renal

- FGF-23 signaling and regulating FGF-23 expression in bone. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2486–97.
27. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. Vol. 321, *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2010. p. 103–11.
  28. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* [Internet]. 2008 Oct [cited 2017 Jan 2];29(6):726–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18694980>
  29. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, Whitfield GK, Hsieh J-C, Slater S, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2017 Jan 2];66(10 Suppl 2):S98–112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844852>
  30. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and parathyroid hormone. *J Cell Biochem* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2017 Jan 2];88(2):234–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520520>
  31. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2008 Mar [cited 2017 Jan 4];10(3):185–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269634>
  32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H a, Gordon CM, Hanley D a, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
  33. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium and vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Washington DC; 2011.
  34. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and Health. 2016;116–30. Available from: <http://dermatology.jwatch.org/cgi/content/full/2009/522/1>
  35. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:437–42.
  36. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):693–701.
  37. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Scazufca M, Bonfá E, et al. Vitamin D insufficiency: A risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Maturitas.* 2009;64(4):218–22.
  38. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, The AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2010;54(2):227–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485913>

39. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260(3):245–54.
40. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res [Internet]*. 2007;40(12):1653–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713647>
41. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab [Internet]*. 2009;54(1):15–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194104>
42. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr [Internet]*. 2012;12(1):62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22681928><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3464685><http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/62>
43. Oliveira RMS, Novaes JF, Azeredo LM, Azeredo LM, Cândido APC, Leite ICG. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr [Internet]*. 2014;17(4):787–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659537>
44. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):523–9.
45. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3200–6.
46. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):981–8.
47. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Janet Barger-Lux M. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–10.
48. Hochberg Z. Preface. In: *Vitamin D and Rickets [Internet]*. Basel: KARGER; 2003 [cited 2016 Dec 6]. p. IX. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000072762>
49. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1995;16(2):200–57.
50. Norman AW. On becoming a molecular endocrinologist. *Steroids [Internet]*. 2001 [cited 2016 Dec 6];66(3–5):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179720>
51. Nishii Y, Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2beta-(3-hydroxypropoxy)calcitriol (ED-71). *Steroids [Internet]*. [cited 2017 Jan 2];66(3–5):137–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11179721>

52. Bischoff-Ferrari H a., Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons R a., et al. A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40–9.
53. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet.* 1995;345(8942):104–7.
54. Levine MA. Normal Mineral Homeostasis. In: *Vitamin D and Rickets* [Internet]. Basel: KARGER; 2003 [cited 2016 Dec 6]. p. 14–33. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000072764>
55. Silver J, Naveh-Many T. Vitamin D and the Parathyroids. In: *Vitamin D* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cited 2017 Jan 2]. p. 235–54. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9\\_10](http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9_10)
56. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684–700.
57. Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5766–72.
58. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science (80- )* [Internet]. 1980;209(4458):823–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250216>
59. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology* [Internet]. 1986;119(1):84–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3013599>
60. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin d3 of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin d-deficient rat. *Endocrinology.* 1987;120(4):1490–7.
61. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. *Diabetes.* 1981;30(5):382–6.
62. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2007;103(3–5):521–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1868539&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* [Internet]. 2016;7(5):89–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26981182>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4781904>
64. Maestro B, Molero S, Bajo S, D´Avila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Biochem Funct.* 2002;20(3):227–32.
65. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol* [Internet]. 2005;349(2):248–60. Available from:

- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15890193](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15890193)
66. Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*. 2013;56(3):553–62.
  67. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Prospective Associations of Vitamin D Status with Beta-cell function, Insulin Sensitivity and Glycemia: The Impact of Parathyroid Hormone Status. *Diabetes* [Internet]. 2014;1–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24875346>
  68. Griz LHM, Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, Carvalho EF de. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(1):1–8.
  69. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: The MRC Ely prospective study 1990 - 2000. *Diabetes* [Internet]. 2008; Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18591391](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18591391)
  70. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem*. 2013;59(2):381–91.
  71. Kayaniyil S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective associations of vitamin D with  $\beta$ -cell function and glycemia: The PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*. 2011;60(11):2947–53.
  72. Abdelkarem HM, El-Sherif MA, Gomaa SB. Vitamin D status and insulin resistance among young obese saudi females. *Saudi Med J*. 2016;37(5):561–6.
  73. Sorkin JD, Vasaitis TS, Streeten E, Ryan AS, Goldberg AP. Evidence for Threshold Effects of 25-Hydroxyvitamin D on Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Black and White Obese Postmenopausal Women 1 , 2. *J Nutr*. 2014;144(8):734–42.
  74. ter Horst KW, Versteeg RI, Gilijamse PW, Ackermans MT, Heijboer AC, Romijn JA, et al. The vitamin D metabolites 25(OH)D and 1,25(OH)2D are not related to either glucose metabolism or insulin action in obese women. *Diabetes Metab* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Mar 7];42(6):416–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262368>
  75. Grineva EN, Karonova T, Mischeeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(7):575–81.
  76. Bilge U, Ünalacak M, Ünlüoğlu I, Ipek M, çeler Ö, Akalin A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2015 [cited 2017 Mar 9];18(3):377. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772922>



77. Morisset A-S, Tardio V, Weisnagel J, Lemieux S, Bergeron J, Gagnon C. Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D, Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and  $\beta$ -Cell Function According to Glucose Tolerance Status. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Mar 9];13(5):208–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781493>
78. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Glucose Homeostasis. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(6):350–1.
79. Wright CS, Weinheimer-Haus EM, Fleet JC, Peacock M, Campbell WW. The Apparent Relation between Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Insulin Resistance Is Largely Attributable to Central Adiposity in Overweight and Obese Adults. *J Nutr* [Internet]. 2015;145(12):2683–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26446485><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4656909>
80. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Elío I, Solano E, San José P, et al. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* [Internet]. 2010 Oct 23 [cited 2017 Apr 16];38(2):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21046484>
81. Agarwal N, Mithal A, Kaur P, Dhingra V, Godbole M, Shukla M. Vitamin D and insulin resistance in postmenopausal Indian women. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Jan [cited 2017 Mar 9];18(1):89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701436>
82. Chacko SA, Song Y, Manson JE, Horn L Van, Eaton C, Martin LW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2011;94(1):209–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3127524&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
83. Alvarez JA, Ashraf AP, Hunter GR, Gower BA. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone are independent determinants of whole-body insulin sensitivity in women and may contribute to lower insulin sensitivity in African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1344–9.
84. Ferreira T da S, Rocha TM, Klein MRST, Sanjuliani AF. Vitamin d deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium, dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2017 Mar 9];31(4):1491–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795932>
85. Bloomgarden ZT. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Feb [cited 2017 Mar 6];27(2):602–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747246>
86. Haber EP, Curi R, Carvalho CR, Carpinelli AR. Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2001;45(3):219–27.

87. Saad M, Carvalheira J, Tambascia M. Resistência à insulina e doenças associadas. In: Endocrinologia. 1a ed. São Paulo: São Paulo, Atheneu; 2007. p. 981–1000.
88. Zecchin H, Saad M. Bases Moleculares do diabete melito tipo 2. In: Endocrinologia. 1a. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 739–66.
89. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* [Internet]. 1995 Jul [cited 2017 Mar 6];75(3):473–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7624391>
90. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57–63.
91. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2006 May [cited 2017 Mar 6];72(2):219–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16310881>
92. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(10):1643–9.
93. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
94. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 2000;894:i–xii, 1-253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>
95. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1097–105.
96. ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO. 4.ed - São Paulo, SP. 2016;188.
97. Deurenberg P, Deurenberg Yap M, Wang J, Lin FP, Schmidt G. The impact of body build on the relationship between body mass index and percent body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(5):537–42.
98. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* [Internet]. 1998;280(21):1843–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846779><http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4586/JOC72253.pdf>
99. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).

- JAMA [Internet]. 2001 May 16 [cited 2016 Dec 31];285(19):2486–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368702>
100. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Jan 2];366(9491):1059–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882>
  101. Barbosa PJB, Lessa Í, Almeida Filho N De, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(4):407–14.
  102. Eduardo C, Silva S, Paola A De, Nobrega ACL, Mady C, Rossi P, et al. I Diretriz Brasileira De Diagnóstico E Tratamento Da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:1–28.
  103. Castro AVB, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014;58(6):600–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4423826&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  104. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* [Internet]. 2015;16(4):341–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688659>
  105. Holick MF. O que é a vitamina D. In: *Vitamina D - Como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes*. 1a. São Paulo: Editora Fundamento Educacional LTDA; 2012. p. 21–47.
  106. Gomes R, Nascimento EF Do, Araújo FC De. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad Saude Publica*. 2007;23(3):565–74.
  107. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib A a, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1931–42.
  108. Sokol SI, Tsang P, Aggarwal V, Melamed ML, Srinivas VS. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2011;19(4):192–201.
  109. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med* [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Apr 16];30(12):1477–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822797>
  110. Zarrin R, Ayremlou P, Ghassemi F. The Effect of Vitamin D Supplementation on the Glycemic Status and the Percentage of Body Fat Mass in Adults with Prediabetes: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2016;In press(In press):1–8. Available from: [http://ircmj.com/?page=article&article\\_id=41718](http://ircmj.com/?page=article&article_id=41718)

## ANEXOS

### Anexo I - Parecer de Aprovação do CEP



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
OFÍCIO N. 166/2009



Salvador, 8 de julho de 2009.

Referente ao Protocolo n. 72/2009

“Excesso de peso e doença Cardiometabólica”

#### PARECER

O CEP-Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, após análise do ponto de vista bioético do citado Protocolo, considera que o mesmo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP- CNS- MS).

Diante do exposto julga o protocolo supracitado APROVADO. Recomendamos inserir o endereço do CEP/EBMSP/FBDC no TCLE;

Lembramos a necessidade do envio de relatório do andamento da pesquisa dentro do cronograma citado no mesmo protocolo.

Saudações,

Profa. Dra. Lucíola Maria Lopes Crisóstomo  
Coordenadora do CEP/EBMSP/FBDC.

Ilmo. Sr.  
PROF. ARMENIO COSTA GUIMARÃES  
Rua Gaudalajara, 841 – Apt. 101 – Ondina  
CEP.40140.460 – Salvador-Bahia. – Salvador-Bahia.

## Anexo II - TCLE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sr., Sra. \_\_\_\_\_  
Você está com o seu peso aumentado, o que pode fazer mal à sua saúde. É importante, portanto, que você volte ao peso normal. Porém, nós sabemos que isto não é fácil de ser conseguido, porque é preciso diminuir a quantidade de comida e não comer carne gorda, frituras e doces. É preciso, também, que você ajude a gastar o que come fazendo exercício todo dia, durante, pelo menos 30 minutos, e se movimentando mais. Assim, fique menos sentado durante o dia, evitando ficar mais de 1 hora seguida assistindo TV. Como exercício, faça uma caminhada de 30 a 40 minutos, todo dia, em passo apressado, procurando suar um pouco. Se possível, procure caminhar mais no seu trabalho ou vá e volte a pé se a distância não for muito grande e não haja perigo de assalto. Contudo, mesmo assim, nem sempre conseguimos perder o peso que desejamos que você perca. Parece que as pessoas são diferentes na maneira porque engordam: umas porque comem demais, mesmo alimentos considerados saudáveis, outras porque dão preferência a alimentos que engordam, outras porque têm facilidade de engordar, e outras porque ficam mais sentadas do que andando e não fazem nenhum exercício. Assim, é preciso entender que tipo de gordo(a) você é para lhe tratar melhor, evitando que você fique doente, adquirindo pressão alta, diabetes (açúcar alto no sangue), entupimento no coração por gordura, causando um ataque do coração (infarto). Ao mesmo tempo você vai melhorar o visual do seu corpo. Estas são, portanto, as razões deste estudo. Assim, você colabora com você mesmo e irá beneficiar muitos outros com o conhecimento que viermos a adquirir.

Este estudo consiste no seu acompanhamento no Ambulatório Didático-Assistencial da Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências, pelo menos, por 2 anos, com o objetivo de conseguir que você normalize (**o ideal**) ou alcance e mantenha um peso que lhe traga menores problemas de saúde (**o possível**). Para isto você fará, inicialmente, um exame clínico, igual ao de uma consulta, e exames de laboratório, tendo, na avaliação inicial, que permitir a retirada de 20ml de sangue, o que corresponde a um pouco menos de meia xícara de cafezinho. Este sangue será retirado por uma pessoa habilitada, com material totalmente descartável (significa que só você irá usá-lo), evitando, assim, a transmissão de qualquer infecção. Os outros exames, que talvez você já conheça: eletrocardiograma, ecocardiograma, teste de esforço (só se você estiver em condições de andar na esteira), exame de imagem da carótida (pescoço) e da artéria do braço (função endotelial). Nenhum destes exames necessita de injeção ou da introdução de uma agulha ou sonda numa veia ou artéria e nenhum deles causa dor. Todos serão feitos sob a responsabilidade de um médico especializado.

Além destes exames, você terá que responder a um questionário que será aplicado por um nutricionista, para saber como você se alimenta e as suas preferências, a fim de melhor lhe orientar na modificação da sua alimentação.

Como você pode entender, este estudo não lhe traz riscos e os benefícios são muitos. O controle do peso lhe trará benefícios diretos para a sua saúde geral, com melhoria da sua qualidade de vida. Além disto, existem benefícios relacionados ao tratamento de muitas das complicações ligadas ao excesso, como pressão alta e excesso de gordura (colesterol e triglicérides) e açúcar (pré-diabetes ou diabetes) no sangue,

todos eles concorrendo para um maior risco de ataque do coração (infarto ou angina) ou de derrame cerebral (AVC).

As informações obtidas serão sigilosas e divulgadas apenas através de revistas científicas ou apresentadas em reuniões, também científicas. O estudo será totalmente gratuito, pois você estará sendo apoiado pelo SUS.

Por outro lado, se você não quiser participar deste estudo, o seu acompanhamento clínico no Ambulatório seguirá a rotina habitual, assistencial, da instituição, sem que isto implique em prejuízo para a sua saúde. Antes de decidir, faça as perguntas que desejar, da maneira mais franca possível, que estaremos prontos a lhe esclarecer. Para qualquer dúvida, contacte os seguintes pesquisadores: Dr. Armênio Costa Guimarães\* (Coordenador do Projeto); Dra. Ana Marice Ladeia† (Vice-Coordenadora); Dra. Maria de Lourdes Lima‡ (Coordenadora do Ambulatório de Peso)

\*Tel (71) 9973-6612, e-mail: armenioquimaraes@terra.com.br; †Tel (71) 9964-2420, e-mail:

analadeia@uol.com.br; ‡ Tel: (71)9964-6233, e-mail: mlourdeslima@hotmail.com

Local e data .....

Assinatura                      do                      paciente                      ou                      responsável

.....

Assinatura do Pesquisador.....